

販 売 名	① イリボー錠 2.5 μ g ② イリボー錠 5 μ g
有 効 成 分 名	ラモセトロン塩酸塩
申 請 者 名	アステラス製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	男性における下痢型過敏性腸症候群
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人男性にはラモセトロン塩酸塩として 5 μ g を 1 日 1 回経口投与する。 なお、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 10 μ g までとする。
承 認 年 月 日	① ② 平成 20 年 7 月 16 日
再 審 査 期 間	① ② 4 年
備 考	

1. 製造販売後調査全般について

イリボー錠 2.5 μ g 及びイリボー錠 5 μ g (以下「本剤」という) の特定使用成績調査は、市販後の使用実態下における本剤投与時の安全性、有効性及びその他適正使用に関する情報の把握を目的に、目標症例数を 3,000 例とし、平成 21 年 5 月から平成 23 年 9 月までの間に中央登録方式にて実施され、国内 633 施設から 3,377 例が収集された。

また、製造販売後臨床試験として、本剤の「患者の主訴や過敏性腸症候群の主な症状の重症度に着目した臨床的意義のある改善効果」を評価するための評価指標を探索・検討する目的で、下痢型過敏性腸症候群 (男性) 患者を対象としたコプライマリーエンドポイント検討のための予備試験が、平成 21 年 6 月から平成 21 年 12 月までの期間に多施設共同群間比較試験にて実施され、国内 25 施設より 98 例 (本剤群 47 例、プラセボ群 51 例) が収集された。

引き続き製造販売後臨床試験として、予備試験でプラセボ群との差が明確で本剤の臨床的特徴を示すのに適していると考えられた「1 ヶ月目の便形状正常化の月間レスポンス率」を主要評価項目とし、本剤のプラセボに対する優越性を確認するとともに、安全性について検討する目的で、下痢型過敏性腸症候群 (男性) 患者を対象に、平成 22 年 10 月から平成 23 年 8 月までの期間に、多施設共同二重盲検群間比較試験が実施され、国内 52 施設より 296 例 (本剤群 147 例、プラセボ群 149 例) が収集された。なお、使用成績調査は実施されていない。

2. 特定使用成績調査の概要

2-1 安全性

安全性については、収集された 3,377 例から除外例 515 例 (初回投与以降無来院 505 例、登録違反 4 例、契約期間外 3 例、有害事象有無不明 3 例) を除いた 2,862 例が安全性解析対象とされた。副作用発現症例率 (以下、「副作用発現率」) は 3.6% (104/2,862 例) であり、投与期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、承認時までの副作用発現率 28.1% (259/921 例) と比較して高くはなかった。また、男性における承認時までの副作用発現率 23.8% (172/722 例) と比較しても同様であった。

本調査における主な副作用 (副作用発現率 0.1%以上) を器官別大分類別にみると、「胃腸障害」2.9% (82/2,862 例)、「臨床検査」0.2% (5/2,862 例)、「精神障害」0.1% (4/2,862 例)、「皮膚および皮下組織障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」各 0.1% (3/2,862 例) であった。また、主な副作用 (基本語) は、「便秘」2.2% (62/2,862 例)、「硬便」0.2% (7/2,862 例) 及び「腹部膨満」0.1% (3/2,862 例) であり、承認時までと比較して本調査で特に高頻度な副作用

はなかった。本調査で認められた重篤な副作用は、「憩室炎」、「副腎機能亢進症」、「虚血性大腸炎」が各1例1件、合計3例3件（0.1%）であったが、転帰は全例が軽快または回復であった。

安全性解析対象症例2,862例について、副作用全体及び重点調査項目（便秘、下痢、下血、腹部症状（腹痛等）、虚血性大腸炎及び心血管系有害事象）のうち副作用発現症例の多かった便秘について、患者背景因子及び治療因子を要因項目¹として層別した解析により、副作用発現に影響を及ぼす要因の検討が行われた。

2-1-1 副作用全体について

副作用全体では層別した解析の結果、「年齢」、「体重」、「罹病期間」、「受診区分」、「本剤投与開始時の肝機能」、「合併症の有無」、「投与開始時の排便回数」及び「併用薬剤の有無」別の副作用発現率において統計学的に有意な差が認められた。有意差が認められた因子についてのロジスティック回帰分析の結果では「年齢（65歳未満 vs.65歳以上）」、「精神疾患合併（なし vs.あり）」、「平均1日投与量（2.5 μ g以上5 μ g未満 vs.5 μ g以上7.5 μ g未満）」及び「ポリカルボフィルカルシウム併用（なし vs.あり）」で統計学的に有意な差が認められた。これら統計学的な有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

「年齢」については、副作用発現率は65歳未満3.0%（70/2,310例）、65歳以上6.4%（33/518例）であり、65歳以上で高かった。主な事象は便秘であり、一般に高齢者では消化管機能が低下していることが影響している可能性が考えられた。

「体重」については、副作用発現率は50kg未満で8.2%（9/110例）と比較的高かったが、50kg未満の症例では60歳以上の割合が53.6%（59/110例）と多く、また、50kg未満の副作用発現症例9例のうち7例は60歳以上であり、体重が少ない症例に60歳以上の比較的高齢な患者が多いことが影響している可能性が考えられた。認められた主な副作用は既に注意喚起されている便秘等であり、安全対策上の問題はないと考察した。

「罹病期間」については、副作用発現率は6ヵ月以上1年未満で1.6%（6/385例）と低かったが、1年未満 vs.1年以上のロジスティック回帰分析では有意差はなく、他の因子が交絡していた可能性が考えられた。

「受診区分」については、副作用発現率は入院15.0%（3/20例）、外来3.6%（101/2,842例）であり、入院で発現率が高かった。一般に入院患者は外来患者に比べて状態が悪いことが影響している可能性があると考えられるが、入院患者は20例と少ないことから偶発的な結果の可能性もあると考えられた。

「本剤投与開始時の肝機能」については、副作用発現率は肝機能障害ありで6.6%（11/166例）、肝機能障害なしで3.3%（71/2,150例）と肝機能障害ありで発現率が高かったが、ロジスティック回帰分析では有意差はなく、他の因子が交絡していた可能性が考えられた。

「合併症の有無」については、副作用発現率は、合併症ありで4.8%（63/1,301例）、合併症なしで2.7%（41/1,545例）であり、ロジスティック回帰分析の結果、精神疾患合併の有無で有意差が認められた。

2-1-2 便秘について

重点調査項目の中で発現例の多かった「便秘」について、層別解析の結果、「年齢」、「罹病期間」、「本剤投与開始時の肝機能」、「投与開始時の排便回数」、「平均1日投与量」及び「総投与期間」別の発現率において統計学的に有意な差が認められた。ロジスティック回帰分析の結果では「年齢（65歳未満 vs.65歳以上）」、「本剤投与開始時の肝機能障害（なし vs.あり）」、「平均1日投与量（2.5 μ g以上5 μ g未満 vs.5 μ g以上7.5 μ g未満）」、「ポリカルボフィルカルシウム併用（なし vs.あり）」で統計学的に有意な差が認められた。これら統計学的な有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

「年齢」については、発現率は60歳以上で4.3%（31/727例）と全例平均の2.4%（69/2,862例）より高く、ロジスティック回帰分析の結果、65歳未満 vs.65歳以上で有意差があるが、一般的に高齢者では消化管機能が低下していることが影響している可能性が考えられた。

¹ 患者背景（年齢、体重、罹病期間、受診区分、本剤投与開始時の肝機能及び腎機能、合併症、既往歴、投与開始時の排便回数）、本剤の投与状況（初回1日投与量、平均1日投与量、最大1日投与量、投与時期、中止理由、投与期間中頓用のみで使用された症例（副作用全体のみ））、併用状況（前治療薬、併用薬剤、併用療法）。

「罹病期間」については、発現率は6ヵ月以上1年未満で1.0% (4/385例) で統計学的に有意に低かったが、1年未満 vs.1年以上のロジスティック回帰分析では有意差はなく、他の因子が交絡していた可能性が考えられた。

「本剤投与開始時の肝機能」については、発現率は肝機能障害が軽度で4.9% (7/142例) 及び中等度で4.2% (1/24例) であり、正常の2.1% (46/2,150例) に比べて高く、ロジスティック回帰分析(肝機能障害なし vs.あり)の結果も肝機能障害ありで有意に高かった。本剤は肝代謝をうけるため、肝機能障害がある患者では本剤の薬理作用に基づくと考えられる便秘の発現が高まる可能性が考えられたが、発現した便秘はいずれも非重篤であり、発現頻度も承認時を超えるものではなかった。

「投与開始時の排便回数」については、発現率は排便回数2回で3.6% (7/196例)、3回で3.4% (30/893例) と、1回1.5% (1/68例)、4回1.5% (9/610例) 及び5回以上1.4% (13/901例) に比べ有意に高かったが、ロジスティック回帰分析では有意差はなく、他因子が交絡していた可能性が考えられた。

「平均1日投与量」については、発現率は2.5 μ g以上5 μ g未満で3.7% (18/485例) で統計学的に有意に高く、ロジスティック回帰分析の結果(2.5 μ g以上5 μ g未満 vs.5 μ g以上7.5 μ g未満)も、統計学的な有意差が認められた。平均1日投与量が少ないと副作用発現率が高い理由は明確ではないものの、副作用が発現しやすい患者には低用量が処方されている可能性や副作用発現前後に用量の調節を行っている可能性が考えられた。

「総投与期間²」については、本剤の総投与期間が短いほど便秘発現率が有意に高くなる傾向が認められた。総投与期間が短い症例には、便秘の発現により比較的短期間で休薬あるいは投与中止となった症例が含まれることも要因として考えられた。

「併用薬剤」については、併用薬剤の有無別で発現率に差は認められなかったが、ロジスティック回帰分析ではポリカルボフィルカルシウム併用(なし vs.あり)で統計学的な有意差が認められた。便秘はポリカルボフィルカルシウムでも副作用として報告されていること、発現した便秘はいずれも非重篤であり、発現頻度も添付文書の「使用上の注意」から予測できる範囲内であった。

2-1-3 便秘以外の重点調査項目について

重点調査項目として設定された便秘以外の下痢、下血、腹部症状(腹痛等)、虚血性大腸炎及び心血管系有害事象の概要は以下のとおりであった。

副作用発現率は、腹部症状0.2% (6/2,862例)、下痢0.1% (2/2,862例)、下血及び虚血性大腸炎各0.03% (1/2,862例) であり、虚血性大腸炎以外は非重篤で、副作用発現前の投与量変更はなかった。心血管系有害事象については、発現した事象は、高血圧(本剤との因果関係は「可能性小」)及び血圧上昇(本剤との因果関係は否定)が各1例であった。

申請者は、虚血性大腸炎が発現した1例は便秘の副作用は発現しなかったものの一時的に便秘傾向であったため、便秘を発現した患者に対しては、注意深く経過を観察することが重要であり、引き続き虚血性大腸炎及び便秘に対する注意喚起の徹底が必要であると考察した。また、心血管系有害事象については、特段の問題はないと考えられると申請者は説明した。

申請者は、以上の安全性についての検討を踏まえ、現時点で新たな対応が必要となるような特段の問題点は認められなかった旨を説明するとともに、現行の「使用上の注意」に記載されている副作用の発現頻度等を本調査の結果を踏まえて整備する旨も併せて説明し、医薬品医療機器総合機構(以下、「機構」という。)は、これを了承した。

2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から計18例(調査対象外疾患15例(混合型過敏性腸症候群6例、潰瘍性大腸炎2例、その他7例)、投与状況不明3例)を除いた2,844例が解析対象とされた。有効性の評価については、全般改善度として、本剤投与6ヵ月後(又は投与中止時)に、担当医が本剤投与開始時と比較して「改善、不変、悪化、判定不能」の4段階で評価し、有効性解析対象症例(判定不能を除く)に対する改善例の症例比率が改善率とされた。有効性解析

² 初発の便秘発現までの投与期間

対象症例 2,844 例のうち、判定不能症例 137 例を除く 2,707 例における改善率は 90.7% (2,454/2,707 例) であった (表 1)。承認時までの試験と本調査において、評価基準及び患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における改善率は、承認時までの長期投与試験の 6 ヶ月目の全般改善効果の月間レスポンス率³69.4% (195/281 例) を下回ることはなかった。

表 1 全般改善度 (男性における下痢型過敏性腸症候群、特定使用成績調査)

改善	不変	悪化	合計*	判定不能	改善率 (%) **
2454	236	17	2707	137	90.7

* : 判定不能例を除く

** : 改善率 = (改善) × 100 / (合計)

有効性に影響を及ぼす要因として、安全性の検討と同様の患者背景因子等を要因項目⁴として層別した解析が実施され、有効性に影響を及ぼす要因の検討が行われた。層別解析の結果、「年齢」、「本剤投与開始時の肝機能」、「合併症の有無」、「投与開始時の排便回数」及び「総投与期間」別の改善率において統計学的に有意な差が認められた。ロジスティック回帰分析の結果⁵、「年齢」、「本剤投与開始時の肝機能障害」及び「投与開始時の排便回数」別の改善率において統計学的に有意な差が認められた。これらについて申請者は次のように説明した。

「年齢」については、改善率は 39 歳以下 (92.3~94.9%) と、40 歳以上 (88.6~89.0%) と比べ高い傾向が認められたが、全症例の 90.7% (2,454/2,707 例) に比べ、著しく低い年齢層はなかった。

「本剤投与開始時の肝機能」については、改善率は肝機能障害ありで 83.8% (124/148 例) であり、肝機能障害なしの 90.8% (1,854/2,041 例) に比べて統計学的に有意な差が認められ、ロジスティック回帰分析の結果においても有意差が認められたが、肝機能障害ありにおいても改善率は 83.8% と高く特段の問題はないと考えた。

「合併症の有無」については、改善率は合併症ありで 88.9% (1,086/1,221 例) で、合併症なしの 92.0% (1,354/1,471 例) より統計学的に有意に低かったが、ロジスティック回帰分析では確認できず、他因子の交絡が考えられた。

「総投与期間」については、改善率は総投与期間の短い症例で統計的に有意に低かった。総投与期間の短い症例には、過敏性腸症候群の症状不変・悪化により投与中止した症例が含まれることが要因の一つと考えられた。

「投与開始時の排便回数」については、改善率は 1 日排便回数が「1 回」と「2 回」の症例で低く、ロジスティック回帰分析の結果においても差が認められたが、著しく低い症例層はなく、特段の問題はないと考えた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者 (小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、長期使用患者) については、特定使用成績調査として収集された症例より抽出し、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。申請者はこれらの患者について、以下のように説明した。

小児 (15 歳未満) : 安全性解析対象症例として 34 例が収集され、副作用として側腹部痛が 2.9% (1/34 例)、1 件に認められたが、非重篤であり、休薬/中止にて軽快した。小児 (15 歳未満) と 15 歳以上の患者の副作用発現率に差は認められなかった。有効性については、小児 (15 歳未満) における改善率は、判定不能例 1 例を除いて 90.9% (30/33 例) であり、15 歳以上 65 歳未満の改

³ 患者が 1 週間毎にすべての症状を総合して、観察期の状態と比較しスコア化を行い (0=症状がなくなった、1=かなり改善した、2=やや改善した、3=変わらなかった、4=悪くなった)、4 週のうち 2 週間以上でスコアが 0 又は 1 であった患者を月間レスポンス率とした

⁴ 患者背景 (年齢、罹病期間、受診区分、本剤投与開始時の肝機能及び腎機能、合併症、既往歴、投与開始時の排便回数)、本剤の投与状況 (初回 1 日投与量、平均 1 日投与量、総投与期間、投与時期、中止理由、投与期間中頓用のみで使用された症例)、併用状況 (前治療薬、併用薬剤、併用療法)。

⁵ 申請者は、「総投与期間」は、総投与期間が短い症例には過敏性腸症候群の症状不変・悪化により投与中止した症例が含まれることが考えられるため、検討因子から除いたと説明している。

善率 91.0% (1,988/2,184 例) に比べて差は認められなかった。

高齢者 (65 歳以上) : 安全性解析対象症例として 518 例が収集された。副作用発現率は高齢者 (65 歳以上) では 6.4% (33/518 例) と非高齢者 (15 歳以上 65 歳未満) の 3.0% (70/2,310 例) に比べ統計学的に有意に高かったが、高齢者で発現した主な副作用は、便秘 3.7% (19/518 例) であり、高齢者に特有の副作用はなかった。有効性については、高齢者 (65 歳以上) の改善率は除外例と判定不能例を除いて 89.0% (436/490 例) であり、非高齢者 (15 歳以上 65 歳未満) の改善率 91.0% (1,988/2,184 例) に比べて差は認められなかった。

腎機能障害を有する患者 : 安全性解析対象症例として投与開始時に腎機能障害を有する患者が 56 例収集された。腎機能障害「あり」の患者及び腎機能障害「なし」の患者の副作用発現率は、それぞれ 5.4% (3/56 例)、3.5% (79/2,252 例) であり、差は認められなかった。発現した副作用 3 例 3 件は、副腎機能亢進症、便秘、異常感各 1 件であり、副腎機能亢進症は重篤であったが、本剤の投与が中止され、その後に回復した。有効性については、投与開始時に腎機能障害を有する患者の有効性解析対象症例が 55 例収集され、腎機能障害患者の改善率は 84.0% (42/50 例) であり、腎機能正常患者の改善率 90.5% (1,929/2,132 例) に比べて大きな差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者 : 安全性解析対象症例として投与開始時に肝機能障害を有する患者 166 例が収集された。肝機能障害を有する患者及び肝機能正常患者の副作用発現率は、それぞれ 6.6% (11/166 例)、3.3% (71/2,150 例) であり、肝機能障害患者において統計学的に有意に高かった。ロジスティック回帰分析で差は確認されず、他因子が交絡していた影響と考えた (「2-1-1 副作用全体について」の項参照)。有効性については投与開始時に肝機能障害を有する患者の有効性解析対象症例が 165 例収集された。判定不能例を除いた肝機能障害を有する患者の改善率は 83.8% (124/148 例) であり、肝機能正常患者の改善率 90.8% (1,854/2,041 例) に比べて統計学的に有意な差が認められた。ロジスティック回帰分析の結果においても有意差が認められたが、肝機能障害を有する患者においても 83.8% と改善率は高く特段の問題はないと考えた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者について、安全性及び有効性について現時点で新たな対応が必要となるような特段の問題はないと判断した。

2-4 長期投与に関する情報

申請者は、本剤の総投与期間が 6 ヶ月以上の症例を長期投与例とし、長期投与に関する検討を実施した。安全性解析対象症例として本剤の総投与期間が 6 ヶ月以上の 1,509 例が収集された。総投与期間 6 ヶ月以上の患者及び総投与期間 6 ヶ月未満の患者の副作用発現率は、それぞれ 2.1% (32/1,509 例)、5.3% (72/1,348 例) であり、総投与期間 6 ヶ月以上の患者において統計学的に有意に低かった (投与期間不明 5 例を除く)。有効性については、有効性解析対象症例として 1,493 例 (判定不能を除く) が収集された。総投与期間 6 ヶ月以上の症例の改善率は 95.7% (1,429/1,493 例) であり、総投与期間 6 ヶ月未満の改善率 84.4% (1,024/1,213 例) に比べて統計学的に有意に高かった。以上より、長期投与の患者において、新たに問題となる事項は認められず、特段の問題はないと考えた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、長期投与時の安全性及び有効性について現時点で新たな対応が必要となるような特段の問題はないと判断した。

3. 製造販売後臨床試験の概要

3-1. 下痢型過敏性腸症候群 (男性) 患者を対象としたコプライマリーエンドポイント検討のための予備試験

「患者の主訴や IBS の主な症状の重症度に着目した臨床的意義のある改善効果」を評価するための指標を探索・検討するための予備試験が投与期間 12 週間で実施された。

登録例 98 例から、投与開始後のデータが得られなかったプラセボ群 1 例が除外され、97 例が FAS (Full Analysis Set、5 μ g 群 47 例、プラセボ群 50 例) とされた。

3-1-1 有効性

IBS 症状の全般改善効果の最終時点の月間レスポンド率⁶は、5 μ g 群で 46.8% (22/47 例)、プラセボ群で 34.0% (17/50 例) で差が認められなかったが、2 ヶ月目の月間レスポンド率は 5 μ g 群で 44.4% (20/45 例)、プラセボ群で 18.4% (9/49 例) と 2 群間に統計学的に有意な差が認められた。

便通状態改善効果⁷の最終時点の月間レスポンド率は、5 μ g 群で 46.8%、プラセボ群で 28.0% と差が認められなかったが、1 ヶ月目の月間レスポンド率は 5 μ g 群で 32.6% (15/46 例)、プラセボ群で 10.2% (5/49 例) 及び 3 ヶ月目の月間レスポンド率は 5 μ g 群で 50.0% (22/44 例)、プラセボ群で 27.7% (13/47 例) であり、いずれも 2 群間に統計学的に有意な差が認められた。

便形状 (外観) のスコア⁸は、観察期の週平均値では 5 μ g 群で 5.52、プラセボ群で 5.55 であり、最終時点の週平均値は 5 μ g 群で 4.36、プラセボ群で 4.85 であった。また、観察期平均値からの変化量は試験薬投与後の 6 週目を除くすべての時期において 2 群間で統計学的に有意な差が認められ、最終時点での変化量は 5 μ g 群で -1.15、プラセボ群で -0.70 であった。

本試験で新たに追加した有効性評価項目である、「IBSSI-J⁹ (IBS Severity Index 日本語版) のベースライン (投与前) からの変化量及び変化率」、「IBS-QOL-J¹⁰の全体得点及び各下位尺度得点の投与前からの変化量」、「投与前に主訴とした症状の改善度 (症状の合計)」、「腹痛・腹部不快感の時間 (分)」、「試験薬への満足度」及び「試験薬の服薬希望」の各項目については、5 μ g 群とプラセボ群との間で差は認められなかった。

以上の試験成績を踏まえて申請者は次のように考察した。

本試験で新たに追加した有効性評価項目の一部では、本剤による改善傾向が認められたものの、それらの指標を今後の試験で使用するためには、感度についての更なる確認、評価内容の更なる検討が必要であり、IBS 症状の全般改善効果に加えて主要評価項目に設定することは、現時点では困難であると考えられた。なお、IBS 症状の全般改善効果の他、便通状態改善効果及び便形状では過去の試験同様、本剤の臨床効果がよく見出されることが確認された。

3-1-2 安全性

安全性については、全登録例 98 例が評価され、有害事象は 5 μ g 群で 57.4% (27/47 例)、プラセボ群で 39.2% (20/51 例) に認められ、副作用は 5 μ g 群で 27.7% (13/47 例、14 件)、プラセボ群で 11.8% (6/51 例、8 件) に認められた。試験薬投与中止に至った副作用は、5 μ g 群で 4.3% (2/47 例) に認められたが、プラセボ群では認められなかった。また、休薬に至った副作用は、5 μ g 群で 8.5% (4/47 例)、プラセボ群で 3.9% (2/51 例) で認められた。5 μ g 群で発現した副作用はすべて軽度であった。5 μ g 群で発現した副作用は硬便 9 件、痔核、血中コレステロール増加、血中カリウム増加、尿中ブドウ糖陽性及び血尿各 1 件であった。

3-2. 下痢型過敏性腸症候群 (男性) 患者を対象とした二重盲検群間比較試験

「下痢型過敏性腸症候群 (男性) 患者を対象としたコプライマリーエンドポイント検討のための予備試験」結果を踏まえ、男性下痢型 IBS 患者のうち、7 日間の観察期の便形状週平均値が 5 を超える患者を対象に、「1 ヶ月目の便形状正常化の月間レスポンド率」を主要評価項目とし、本剤 5 μ g のプラセボに対する優越性を確認するとともに、安全性について検討することを目的とした試験が投与期間 12 週間で実施された。登録例 296 例から、投与開始後のデータが得られなかったプラセボ群 1 例が除外され、295 例が FAS (5 μ g 群 147 例、プラセボ群 148 例) とされた。安全性については、登録例全例 (296 例) が解析対象とされた。

3-2-1 有効性

⁶ 患者が 1 週間毎にすべての症状を総合して、観察期の状態と比較レスコア化を行い (0=症状がなくなった、1=かなり改善した、2=やや改善した、3=変わらなかった、4=悪くなった)、4 週のうち 2 週間以上でスコアが 0 又は 1 であった患者を月間レスポンドとした。

⁷ 0 正常に近い状態になった、1 かなり改善した、2 やや改善した、3 変わらなかった、4 悪くなった、を患者が日誌に記載。

⁸ ブリストル便形状スケールのスコアを患者日誌に記入した。排便回数が 1 日に複数回の場合は最も代表的なものをひとつ選択した。

⁹ 腹痛強度、腹痛頻度、腹部膨満感強度、排便不満足度、QOL について得点化して評価。

¹⁰ 「全体得点」、「憂うつ」、「活動制限」、「ボディイメージ」、「健康に対する心配」、「食事回避」、「社会生活」、「性的問題」、「人間関係」についてスコアを算出。

主要評価項目である「1 ヶ月目の便形状正常化の月間レスポンス率¹¹」は、5 μ g 群で 50.3% (74/147 例)、プラセボ群で 19.6% (29/148 例) であり、5 μ g 群で統計学的に有意に高く ($p < 0.001$ 、 χ^2 検定)、本剤 5 μ g のプラセボに対する優越性が検証された。

副次評価項目である便形状正常化の月間レスポンス率は、2 ヶ月目では 5 μ g 群で 47.6%、プラセボ群で 23.0%、3 ヶ月目では 5 μ g 群で 39.5%、プラセボ群で 22.3%、最終時点では 5 μ g 群で 44.2%、プラセボ群で 25.0% であった。また、1 週目から 12 週後まで及び最終時点の便形状正常化の週間レスポンス率については、5 μ g 群の週間レスポンス率は 9 週目を除くすべての時点で、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった。

観察期の便形状 (外観) の週平均値は、5 μ g 群及びプラセボ群ともに 5.70 であり、最終時点の週平均値は 5 μ g 群で 4.79、プラセボ群で 5.20 であった。観察期から 12 週目まで及び最終時点の便形状 (外観) の平均値については、観察期を除くすべての時点で 5 μ g 群の週平均値はプラセボ群と比較して、統計学的に有意に低かった。

IBS 症状の全般改善効果の 1 ヶ月目の月間レスポンス率は、5 μ g 群で 31.3%、プラセボ群で 9.5% であり、IBS 症状の全般改善効果がみられた。また、2 ヶ月目、3 ヶ月目及び最終時点の IBS 症状の全般改善効果の月間レスポンス率についても、いずれの時点でも 5 μ g 群はプラセボ群と比較して、統計学的に有意に高かった。

IBS-QOL-J の全体得点及び下位尺度得点の投与前からの変化量に対して、投与群を因子、ベータスラインを共変量とした共分散分析で、5 μ g 群とプラセボ群を比較した結果、4 週時及び 4 週最終時点では、性的問題の変化量を除いた他の項目¹²で 5 μ g 群の変化量はプラセボ群と比較して、統計学的に有意な差が認められた。

3-2-3 安全性

安全性解析対象症例 296 例のうち、有害事象は 5 μ g 群で 46.9% (69/147 例)、プラセボ群で 51.7% (77/149 例) に認められ、投与中止に至った有害事象は、5 μ g 群で 3.4% (5/147 例)、プラセボ群で 3.4% (5/149 例) に認められた。休薬に至った有害事象は 5 μ g 群で 10.9% (16/147 例)、プラセボ群で 2.0% (3/149 例) に認められた。副作用は 5 μ g 群で 19.0% (28/147 例)、プラセボ群で 14.8% (22/149 例) に認められた。5 μ g 群で 2 例以上に認められた副作用は、硬便 8.2% (12/147 例)、便秘 3.4% (5/147 例)、貧血、腹部膨満、上腹部痛、肝機能異常、ALT 増加、血中ビリルビン増加が各 1.4% (2/147 例) であった。

機構は、以上の 2 つの製造販売後臨床試験の結果について、現時点で新たな対応が必要となるような問題点はないと判断した。

4. 副作用及び感染症報告

再審査期間中に厚生労働省又は機構へ報告が行われた副作用は、31 例 42 件であり、感染症報告はなかった (内訳：特定使用成績調査 6 例 6 件、自発報告 25 例 36 件)。「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 5 例 5 件で、転帰は回復 4 件及び軽快 1 件であり、このうち虚血性大腸炎が 3 例 3 件であった。「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用は 32 例 41 件であった。複数に認められた事象は、尿閉 3 件、腸閉塞、急性膵炎及び発熱が各 2 件であった。副作用の転帰は、回復 21 件、軽快 6 件、未回復 6 件及び不明 8 件であった。死亡に至った副作用の報告はなかった。

副作用・感染症報告のうち「使用上の注意」から予測できない副作用について副作用・感染症報告を行っていない症例 (非重篤症例、患者識別情報のない症例等) も含め類似の副作用ごとに疾患群でまとめ、5 件以上の集積となった副作用について本剤との因果関係及び使用上の注意への対応等について検討し、申請者は次のように説明した。

「頻尿、尿意切迫及び尿量増加」について、販売開始から 9 例 9 件 (全て非重篤) 集積していた。これまでの症例を検討した結果、本剤の関連性が強く疑われる症例が集積していることから

¹¹ 治療期間中 1 週間 (7 日間) の BSFS (ブリストル便形状スケール) 平均値が 3 以上 5 以下かつ、観察期間中 1 週間 (7 日間) の BSFF 平均値が 1 以上減少した症例を週間レスポンス率とし、1 週間 (4 週間) のうち 2 週間以上が週間レスポンス率であった症例を月間レスポンス率とした。

¹² 「全体得点」、「憂うつ」、「活動制限」、「ボディイメージ」、「健康に対する心配」、「食事回避」、「社会生活」、「人間関係」の変化量

使用上の注意の「その他の副作用」の項に「頻尿」を追記し、注意喚起を行った（平成 24 年 11 月）。一方で、「浮動性めまい」、「メレナ及び変色便（黒色便）」、「尿閉及び排尿困難」及び「血圧上昇及び高血圧」についてはいずれも本剤との因果関係が明確でないことから引き続き情報収集に努めることとした。

機構は再審査期間終了後の副作用発現状況について申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

再審査期間終了後平成 25 年 10 月末までに機構に 10 例 14 件の副作用・感染症報告を行った。報告はすべて副作用報告であり感染症報告はなかった。複数報告された副作用は、低クロール血症、低ナトリウム血症、虚血性大腸炎（各 2 件）等であった。虚血性大腸炎については「使用上の注意」の重要な基本的注意及び重大な副作用で注意喚起している。他の事象についても、類似の副作用も含め販売開始からの収集状況を踏まえ安全対策の要否を検討したが、本剤との因果関係が明確でないことから引き続き情報収集に努め、副作用の発現状況に留意していきたいと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、引き続き情報収集に努め、副作用の発現状況に留意することで特段の問題はないと判断した。

5. 相互作用

再審査期間中に本剤と塩酸セルトラリンとの相互作用が疑われる副作用症例として 1 例が収集された。本剤及び塩酸セルトラリン投与中に発熱が発現したもので、両剤の相互作用による可能性も否定できないとの報告であった。申請者は、本剤との関連性は明確でないが、セロトニン症候群に該当する可能性は少ないと考えられ、今後とも情報収集に努めると説明した。

さらに、再審査期間終了後、平成 25 年 10 月末日までに本剤と他の薬剤との相互作用が疑われる副作用症例として 3 例が収集された。申請者は、いずれも詳細調査が実施できず情報が不足していることから評価が困難な症例であり、現時点では「使用上の注意」の改訂等の対応の必要性はなく、今後も情報の収集に努め、副作用の発現状況に留意していきたいと考えると説明した。

機構は以上の申請者の説明を了承し、本剤の相互作用について引き続き情報収集に努め、副作用の発現状況に留意することで特段の問題はないと判断した。

6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成 24 年 7 月時点で、「男性における下痢型過敏性腸症候群」の効能で韓国及びタイで承認、販売されている。再審査期間中に、本邦をはじめ緊急安全性情報の配布、回収等の重大な措置がとられた国はなかった。また、再審査期間終了以降、平成 25 年 10 月までに、タイにおいてイリボー錠 5 μ g の添付文書の「Contraindication」の項に「Patients with known hypersensitivity to any of the ingredients of this product.」が追記された（2012 年 11 月改訂）。この改訂・追記は、本邦においても既に「使用上の注意」に記載し注意喚起を実施していることから新たな安全対策の必要性はないと考えた。

以上より、機構は、国内外でとられた措置について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

7. 研究報告

再審査期間中に機構へ報告された研究報告はなかった。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ-1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上